



**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>A61K 31/165, 9/00</b>		<b>A2</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/23065</b>
		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:	27. April 2000 (27.04.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP99/07581</b> (22) Internationales Anmeldedatum: <b>9. Oktober 1999 (09.10.99)</b> (30) Prioritätsdaten: 198 47 969.7      17. Oktober 1998 (17.10.98)      DE 60/112,380      14. Dezember 1998 (14.12.98)      US (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE];</b> <b>D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</b> (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>HOCHRAINER, Dieter</b> <b>[AT/DE]; Josef-Knettel-Strasse 4a, D-55411 Bingen am</b> <b>Rhein (DE). ZIERENBERG, Bernd [DE/DE]; Goethestrasse</b> <b>1, D-55411 Bingen am Rhein (DE).</b> (74) Anwalt: <b>LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH,</b> <b>D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</b>		(81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HR,</b> <b>HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG,</b> <b>SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, eurasisches Patent</b> <b>(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches</b> <b>Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,</b> <b>IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b>  <b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu</i> <i>veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
(54) Title: <b>STORABLE ACTIVE SUBSTANCE CONCENTRATE WITH FORMOTEROL</b>			
(54) Bezeichnung: <b>LAGERFÄHIGES WIRKSTOFFKONZENTRAT MIT FORMOTEROL</b>			
(57) Abstract  The present invention relates to a storable formoterol-active substance concentrate in the form of a solution or suspension for use in inhalators for inhalation or nasal therapy.			
(57) Zusammenfassung  Die vorliegende Erfindung betrifft ein lagerfähiges Formoterol-Wirkstoffkonzentrat in Form einer Lösung oder Suspension zur Verwendung in Inhalatoren zur inhalativen oder nasalen Therapie.			

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

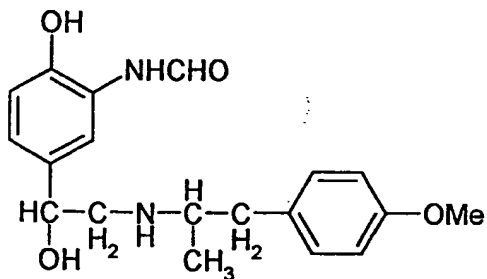
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

### Lagerfähiges Wirkstoffkonzentrat mit Formoterol

Die vorliegende Erfindung betrifft ein lagerfähiges, treibgasfreies Wirkstoffkonzentrat mit Formoterol zur Verwendung in Inhalatoren zur inhalativen oder nasalen Therapie.

Formoterol ist ein aus dem Adrenalin abgeleitetes Anilid der Formel I und wird als  $\beta_2$ -Stimulator in der inhalativen Therapie von Lungenwegserkrankungen insbesondere zur Behandlung von Asthma bronchiale eingesetzt. Bei Patienten mit reversiblen obstruktiven Atemwegserkrankungen wirkt Formoterol bronchodilatorisch. Bereits 1-3 Minuten nach der inhalativen Aufnahme setzt die Wirkung ein und die bronchodilatorische Wirkung ist auch nach 12 Stunden noch signifikant vorhanden. Formoterol hemmt die Freisetzung von Leukotrienen und anderen mit Entzündungsgeschehen einhergehenden Botenstoffen, wie z.B. Histaminen. Darüberhinaus kann Formoterol eine hyperglykämische Wirkung hervorrufen.

Formel I



In der Vergangenheit hat sich herausgestellt, daß flüssige Aerosolformulierungen von Formoterol zur Verwendung in Inhalatoren für die ambulante inhalative Behandlung nicht geeignet sind, da Formoterol in Lösung nicht ausreichend stabil gelagert werden kann, um die pharmazeutische Qualität der Formulierung auch über einen längeren Zeitraum garantieren zu können. Deshalb wird Formoterol in der inhalativen Therapie bisher nur in Pulverform eingesetzt.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein flüssiges Wirkstoffkonzentrat mit Formoterol in Form seiner freien Base oder in Form eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze oder Additionsprodukte (Addukte) als Wirkstoff. Als Salz wird besonders das Formoterol-Fumarat, als Additionsprodukt ein Hydrat des Formoterols bevorzugt. Im weiteren Kontext dieser Beschreibung wird unter der Bezeichnung Formoterol sowohl die freie Base gemäß Formel I verstanden, als auch Formoterol-Salze und sonstige Additionsprodukte, sofern es nicht anders gekennzeichnet oder eindeutig aus dem Zusammenhang zu entnehmen ist.

Das erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat kann durch Verdünnen mit einer pharmakologisch verträglichen Flüssigkeit, die gegebenenfalls pharmazeutische Hilfs- und Zusatzstoffe enthält, in eine Arzneimittelzubereitung (Aerosolformulierung) überführt werden, die unter Zuhilfenahme eines Verneblers in ein inhalierbares Aerosol überführt wird.

Daher betrifft die Erfindung auch die Verwendung eines solchen Wirkstoffkonzentrats in der Inhalationstherapie.

Das erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat betrifft Lösungen oder Suspensionen, in denen Formoterol hochkonzentriert in einer pharmakologisch geeigneten Flüssigkeit gelöst oder suspendiert vorliegt und die sich dadurch auszeichnen, daß darin der Wirkstoff Formoterol über einen Zeitraum von mehreren Monaten gegebenenfalls bis zu mehreren Jahren gelagert werden kann, ohne daß die pharmazeutische Qualität beeinträchtigt wird.

Unter dem Begriff „Wirkstoffkonzentrat“ wird eine Lösung oder Suspension eines Wirkstoffs verstanden, in der der Wirkstoff Formoterol hochkonzentriert in einer pharmakologisch verträglichen Flüssigkeit als Lösung oder Suspension vorliegt. Bevorzugt sind Suspensionen, da diese sich als besonders lagerstabil erwiesen.

Unter „hochkonzentriert“ wird eine Konzentration des Wirkstoffs verstanden, die üblicherweise zu hoch ist, um die entsprechende Lösung oder Suspension ohne Verdünnung in therapeutisch vertretbarer Weise für inhalative Zwecke einsetzen zu

können. Erfindungsgemäß liegt die Formoterol-Konzentration in dem Wirkstoffkonzentrat zwischen 10 mg/ml und 500 mg/ml. Bevorzugt liegt die Mindestkonzentration bei wenigstens 75 mg/ml. Bevorzugte Konzentrationen liegen zwischen 100 mg/ml bis 400 mg/ml, insbesondere zwischen 250 mg/ml bis 350 mg/ml. Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf mg freie Base Formoterol pro ml Wirkstoffkonzentrat. Im Fall von Formoterolsalzen oder dessen Additionsverbindungen sind die Konzentrationsangaben entsprechend der freien Base umzurechnen.

Unter dem Begriff „pharmakologisch geeignete Flüssigkeit“ wird im Sinn der vorliegenden Erfindung ein Lösungs- oder Suspensionsmittel verstanden, das kein verflüssigtes Treibgas ist. Bevorzugt sind polare Flüssigkeiten, insbesondere bevorzugt sind protische Flüssigkeiten.

Beispiele für polare Lösungs- oder Suspensionsmittel sind z.B. Dimethylsulfoxid oder Verbindungen, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Wasser oder Alkohole - insbesondere Ethanol, Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester u.ä..

Beispiele für protische Flüssigkeiten, die im Kontext der Erfindung die am stärksten bevorzugten Lösungs- bzw. Suspensionsmittel sind, sind Wasser, wäßrige Salzlösungen mit einem oder mehreren pharmakologisch verträglichen Salz(en), Ethanol oder einem Gemisch daraus.

Im Fall von wäßrigen Ethanol- Gemischen liegt das Volumenverhältnis Ethanol zu Wasser bzw. zur wäßrigen Salzlösung zwischen 5:95 und 99:1, bevorzugt zwischen 40:60 und 96:4, insbesondere bevorzugt zwischen 75:25 und 96:4. Ein besonders bevorzugtes Verhältnis liegt zwischen 40:60 und 60:40.

Für eine Salzlösung als Lösungs- oder Suspensionsmittel oder als Bestandteil davon besonders gut geeignete Salze sind solche die nach Applikation keine oder nur eine vernachlässigbar geringe pharmakologische Wirkung entfalten.

Salzlösungen werden bevorzugt bei Suspensionskonzentraten eingesetzt. Durch den Salzzusatz wird das Lösungsvermögen von Wasser für Formoterol deutlich reduziert, so daß ein die suspendierten Teilchen stabilisierender Effekt erzielt wird.

Gegebenenfalls können gesättigte Salzlösungen verwendet werden. Die Menge an Salz hängt dabei von der exakten Zusammensetzung des Lösungs- oder Suspensionsmittels ab und seinem Vermögen den Wirkstoff zu lösen. In wäßrigen Suspensionen im Sinn des erfindungsgemäßen Wirkstoffkonzentrats sollte Formoterol zu weniger als 0,5% gelöst vorliegen, bevorzugt zu weniger als 0,1 %, wobei sich die Angaben auf die Gesamtmenge (Gewicht) an Formoterol beziehen. Liegt die gelöste Menge dennoch über den angegebenen Werten, kann es durch Zugabe von Salz unterhalb dieser Werte gesenkt werden. In der Regel kann die Löslichkeit durch Salzzugabe auf die Hälfte gesenkt werden, in manchen Fällen auf ein Fünftel oder noch niedriger.

Bevorzugt sind Salzlösungen mit einem Salzgehalt von bis zu 50 Gew%, insbesondere bevorzugt bis zu 20 Gew. %.

Als Salze können sowohl anorganische als auch organische Salze verwendet werden. Bevorzugt sind anorganische Salze wie Natriumchlorid, Alkali- oder Ammonium-Halogensalze. Besonders bevorzugt ist Natriumchlorid. Als organische Salze eignen sich beispielsweise die Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalze der folgenden Säuren: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure.

Dem Lösungs- oder Suspensionsmittel können Co-Solventien zugesetzt werden. Co-Solventien sind dazu geeignet, die Löslichkeit von Hilfsstoffen und gegebenenfalls des Formoterols zu erhöhen.

Bevorzugte Co-Solventien sind solche, die Hydroxylgruppen oder andere polare Gruppen enthalten, beispielsweise Alkohole - insbesondere Isopropylalkohol, Glykole - insbesondere Propylenglykol, Polyethylenglykol, Polypropylenglykol, Glykolether, Glycerol, Polyoxyethylenalkohole und Polyoxyethylen-Fettsäureester, sofern sie nicht bereits das Lösungs- oder Suspensionsmittel sind.

Dem erfindungsgemäßen Wirkstoffkonzentrat können auch weitere Hilfs- und Zusatzstoffe zugesetzt werden.

Unter Hilfs- und Zusatzstoffen wird in diesem Zusammenhang jeder pharmakologisch verträgliche und therapeutisch sinnvolle Stoff verstanden, der kein Wirkstoff ist, aber zusammen mit dem Formoterol in dem pharmakologisch geeigneten Lösungs- oder Suspensionsmittel formuliert werden kann, um die qualitativen Eigenschaften des Wirkstoffkonzentrats oder der durch Verdünnung erhaltbaren, für inhalative Applikation geeigneten Arzneimittelzubereitung zu verbessern. Bevorzugt entfalten diese Stoffe keine oder im Kontext mit der angestrebten Therapie keine nennenswerte oder zumindest keine unerwünschte pharmakologische Wirkung. Zu den Hilfs- und Zusatzstoffen zählen z.B. oberflächenaktive Stoffe zur Stabilisierung von Suspensionen, sonstige Stabilisatoren, Komplexbildner, Antioxidantien und/oder Konservierungsstoffe, die die Verwendungsdauer der fertigen Arzneimittelformulierung verlängern, Geschmacksstoffe, Vitamine, Antioxidantien und/oder sonstige dem Stand der Technik bekannte Zusatzstoffe.

Als oberflächenaktive Substanzen kann das Wirkstoffkonzentrat beispielsweise Sojalecithin, Ölsäure, Sorbitanester, wie Sorbitantrioleat oder andere aus dem Stand der Technik bekannte oberflächenaktive Stoffe (Surfactants) in der üblichen Konzentration enthalten.

Es hat sich gezeigt, daß der Zusatz einer organischen oder anorganischen Säure, bevorzugt in Kombination mit einem Komplexbildner, zu einer Verbesserung der Stabilität (Lagerstabilität) von Formoterolhaltigen Lösungen oder Suspensionen führt, insbesondere wenn diese Ethanol als Lösungsmittel enthalten.

Beispiele für diesbezüglich bevorzugte anorganische Säuren sind: Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder Phosphorsäure.

Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind: Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bersteinsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure u. andere. Bevorzugte Säuren sind Salzsäure und/oder Fumarsäure

Die Konzentration der Säure wird so gewählt, daß das Wirkstoffkonzentrat einen pH-Wert von 2,0 bis 7,0, bevorzugt zwischen 4,0 und 6,0 und ganz bevorzugt zwischen 4,5 und 5,5 aufweist.

Als Komplexbildner können beispielsweise EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure, bzw. ein Salz davon, wie beispielsweise das Dinatriumsalz), Zitronensäure, Nitrilotriessigsäure und deren Salze eingesetzt werden. Bevorzugt ist EDTA.

Konservierungsstoffe können eingesetzt werden, um das Konzentrat vor Kontamination mit pathogenen Keimen zu schützen. Als Konservierungsstoffe eignen sich die dem Stand der Technik bekannten, insbesondere Benzalkoniumchlorid oder Benzoesäure bzw. Benzoate wie Natriumbenzoat.

Als Antioxidantien eignen sich die bekannten pharmakologisch verträglichen Antioxidantien, besonders Vitamine oder Provitamine wie sie im menschlichen Organismus vorkommen, beispielsweise Ascorbinsäure oder Vitamin E.

Liegt das Formoterol in dem erfindungsgemäßen Wirkstoffkonzentrat als Suspension vor, werden die Teilchen bevorzugt in einer Partikelgröße von bis zu 20  $\mu\text{m}$  formuliert, bevorzugt bis zu 10  $\mu\text{m}$  und insbesondere bevorzugt bis zu 5  $\mu\text{m}$ .

Suspensionen sind als Wirkstoffkonzentrat am stärksten bevorzugt.

Gegebenenfalls kann das erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat einen oder mehrere weitere(n) Wirkstoff(e) aus der Gruppe der Betamimetica, Anticholinergika, Antiallergika, Leukotrien-Antagonisten und insbesondere Steroide enthalten.

Das erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat hat den Vorteil, daß Formoterol so formuliert werden kann, daß es über einen längeren Zeitraum stabil bleibt. Dabei ist es nicht notwendig, daß das Konzentrat abgesehen von der Wirkstoffkonzentration in seiner Zusammensetzung der fertigen Arzneimittelzubereitung entspricht. Zum Beispiel kann das Konzentrat in seinem pH-Wert erheblich von dem pH-Wert der zu



applizierenden Arzneimittelzubereitung abweichen, wenn dadurch eine stabilere Lagerung von Formoterol möglich wird.

Das erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat ist als solches üblicherweise nicht direkt zur medizinischen Verwendung, insbesondere zur inhalativen Applikation geeignet. Wie bereits geschildert, besteht eine Verwendung des Wirkstoffkonzentrats darin, es in eine Arzneimittelzubereitung (Aerosolformulierung) zu überführen. Dabei wird unter dem Begriff „Arzneimittelzubereitung“ eine Formulierung eines Arzneimittels verstanden, die zur inhalativen Applikation geeignet ist und bei der ein Arzneimittel oder Arzneimittelgemisch in der notwendigen und / oder empfohlenen Konzentration appliziert werden kann (können).

Die Arzneimittelzubereitung ist bevorzugt derart, daß sie die mittels eines geeigneten Verneblers inhalativ applizierbar ist.

Eine bevorzugte Maßnahme zur Überführung des Wirkstoffkonzentrats in eine applizierbare Arzneimittelzubereitung, stellt das Verdünnen des erfindungsgemäßen Wirkstoffkonzentrats durch ein pharmakologisch geeignetes Lösungs- oder Suspensionsmittel dar.

Um die zu applizierende Formulierung zu erhalten, wird das Formoterol-Wirkstoffkonzentrat auf beispielsweise 0,9 mg/ml bis 1,5 mg/ml mit dem Verdünnungsmittel verdünnt.

Zum Zweck der Verdünnung bevorzugte Lösungs- oder Suspensionsmittel sind treibmittelfreie Flüssigkeiten, bevorzugt polare, insbesondere bevorzugt protische Flüssigkeiten. An dieser Stelle sei angemerkt, daß die einzelnen Komponenten oder Inhaltsstoffe des Verdünnungsmittels so definiert sind, wie im Zusammenhang mit dem Wirkstoffkonzentrat angegeben, sofern diese Komponenten oder Inhaltsstoffe dort beschrieben wurden oder sofern es nicht anders gekennzeichnet ist.

Besonders bevorzugte Verdünnungsmittel sind Wasser, wäßrige Salzlösungen mit einem oder mehreren pharmakologisch verträglichen Salz(en), Ethanol oder einem

Gemisch daraus. Im Fall von wäßrigen Ethanol- Gemischen liegt das Volumenverhältnis Ethanol zu Wasser bzw. zur wäßrigen Salzlösung zwischen 5:95 und 99:1, bevorzugt zwischen 40:60 und 96:4, insbesondere bevorzugt zwischen 75:25 und 96:4. Ein besonders bevorzugtes Verhältnis liegt zwischen 40:60 und 60:40.

Es ist weder selbstverständlich noch notwendig, daß das Verdünnungsmittel identisch mit dem Lösungs- oder Suspensionmittel des Wirkstoffkonzentrats ist. Gegebenenfalls kann letzteres auch nur einen oder wenige Bestandteile des Verdünnungsmittels aufweisen.

Es sei an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die bereits im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Wirkstoffkonzentrat erwähnten Co-Solventien und/oder Hilfs- oder Zusatzstoffe und/oder weiteren Wirkstoffe auch oder nur in dem Verdünnungsmittel gelöst oder suspendiert vorliegen können.

Bevorzugte Ausführungsformen des Verdünnungsmittels enthalten Konservierungsmittel und/oder Komplexbildner.

Gegebenenfalls kann in dem Verdünnungsmittel eine Puffersubstanz, wie z.B. Trinatriumphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Na-EDTA, EDTA, Gemische daraus u.a. aus dem Stand der Technik bekannte Stoffe vorhanden sein. Bevorzugt sind Natriumdihydrogenphosphat, Dinatriumhydrogenphosphat, Trinatriumhydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Kaliumhydrogenphosphat, Trikaliumhydrogenphosphat und Gemische daraus. Puffersubstanzen sind besonders dann von Vorteil, wenn das erfindungsgemäße lagerfähige Wirkstoffkonzentrat einen pH-Wert aufweist, der deutlich von dem für die Applikation gewünschten abweicht, z.B. wenn dies die Stabilität des Wirkstoffs während der Lagerung erhöht. In diesem Fall liegt die Puffersubstanz im Verdünnungsmittel in einer solchen Konzentration vor, daß nach Vermischen des Wirkstoffkonzentrats mit dem Verdünnungsmittel eine applikationsfähige Aerosolformulierung mit dem gewünschten pH-Wert, bevorzugt

zwischen 2,0 und 7,0, besonders bevorzugt zwischen 4,0 und 6,0 und ganz besonders bevorzugt zwischen 4,5 und 5,5 vorliegt.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält die Arzneimittelzubereitung einen Komplexbildner, der bevorzugt aus einem im Zusammenhang mit dem Wirkstoffkonzentrat genannten Komplexbildner ausgewählt wird. Die Menge an Komplexbildner beträgt bis zu 100 mg/100 ml bevorzugt bis zu 50 mg /100ml. Bevorzugter Komplexbildner ist EDTA.

Die zu applizierende Arzneimittelzubereitung bestimmt zusammen mit dem Wirkstoffkonzentrat die genaue Zusammensetzung des Verdünnungsmittels.

Weder das erfindungsgemäße lagerfähige Wirkstoffkonzentrat noch die durch Verdünnung erhaltene zu applizierende Arzneimittelzubereitung enthält ein Treibmittel.

Bevorzugt findet das Vermischen bei Umgebungstemperatur und Normaldruck statt. Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Wirkstoffkonzentrats besteht darin, daß es swich durch Verdünnen innerhalb von sehr kurzer Zeit, beispielsweise innerhalb weniger Minuten oder gegebenenfalls innerhalb von wenigen Sekunden in eine therapeutisch wirksame und/oder zur Verwendung in einem Vernebler geeignete Formulierung überführen läßt. Dabei kann das Vermischen auch von Patienten, durchgeführt werden, die in der Regel kein pharmazeutisches Wissen besitzen.

Zur Verwendung in der Inhalationstherapie wird das erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat bevorzugt vor der ersten Applikation mittels eines geeigneten Verneblers verdünnt und die erhaltene Arzneimittelzubereitung wird dann durch den Vernebler zersteubt.

In diesem Kontext geeignete Vernebler sind solche, die nicht treibmittelhaltige flüssige Formulierungen vernebeln können. Bevorzugte Vernebler sind beispielsweise Inhalatoren oder Hochdruckzersteuber, wie sie in der WO91/14468 "Atomizing Device and Methods" oder der WO 97/12687, dort besonders die durch

die Figuren 6a und 6b beschriebenen, offenbart werden, auf die hiermit in ihrer Gesamtheit Bezug genommen wird. In solchen Verneblern sind in der Regel zur Applikation bestimmte Arzneimittelzubereitungen, die als Lösung vorliegen gegenüber Suspensionen bevorzugt.

Bevorzugt werden das erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat und das Verdünnungsmittel getrennt in einem für Inhalatoren geeignetem Behälter gelagert, der so beschaffen ist, daß die beiden Komponenten automatisch mit dem einsetzen des Behälters in den Vernebler oder unmittelbar vor der ersten Applikation - quasi *in situ* - miteinander vermischt werden. In diesem Zusammenhang bevorzugte Behälter, werden beispielsweise in der PCT/EP 95/03183, in der WO 97/39831 und dort besonders durch die Figuren 1, 2, 2a oder 3b oder in der deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 198 47 968.9 und dort besonders durch die Figuren 1 bis 11, besonders Figur 3, beschriebenen Kartuschen offenbart, auf die hiermit in ihrer Gesamtheit Bezug genommen wird. Diese Behälter sind insbesondere zur Verwendung in einem Hochdruckzersteuber der oben beschriebenen Art geeignet.

In einem solchen Behälter können zwei oder mehr voneinander getrennte Kammern ausgebildet sind, wobei in wenigstens einer der Kammern das erfindungsgemäße Wirkstoffkonzentrat und in einer anderen Kammer das Verdünnungsmittel gelagert wird. Der Behälter ist so beschaffen, daß die beiden getrennt gelagerten Komponenten bereits dadurch miteinander vermischt werden können, daß der Behälter in den bestimmungsgemäßen Inhalator eingesetzt wird. Dabei ist die Menge der beiden Komponenten so dimensioniert, daß nach Vermischung der beiden Komponenten eine Aerosolformulierung entsteht, in der der oder die Wirkstoff(e) so konzentriert vorliegen (vorliegt), daß durch eine einmalige oder einige wenige Anwendungen des entsprechenden Verneblers die empfohlenen therapeutische Einzeldosis verabreicht werden kann. Im Rahmen der vorliegenden Beschreibung kann ein solches oder ein ähnliches Verfahren zur Herstellung der zu applizierenden Aerosolformulierung als „*in situ*“ bzw. „quasi *in situ*“ bezeichnet werden, wenn für den Benutzer keine Handgriffe verbunden sind, die über die normalen Handgriffe zur Inbetriebnahme eines Inhalators und der Verwendung der Aerosolformulierung mittels des Inhalators hinaus- oder vorausgehen.

Zum Zweck der Lagerung in der oben erwähnten Kartusche wird in bevorzugten Ausführungsformen die Menge des erfindungsgemäßen, lagerfähigen Wirkstoffkonzentrats so gewählt, daß sie einem Volumen von 0,001 bis zu ca. 0,05 ml, bevorzugt von 0,001 bis zu 0,02 ml entspricht.

Neben den beschriebenen können auch andere Behältern zur Lagerung der erfindungsgemäßen Formulierung benutzt werden.

Natürlich kann die Verdünnung mit einem pharmakologisch verträglichen Verdünnungsmittel auch anders vorgenommen werden, z.B. dadurch, daß das Verdünnungsmittel in einem offenen Gefäß mit dem Wirkstoffkonzentrat vermischt wird oder auf eine andere Art und Weise.

#### Beispiele

##### Beispiel 1

5 mg Formoterol (Teilchengröße: 5 µm) werden als Suspension mit 0,015 ml Wasser zur Lagerung formuliert. Durch Fumarsäure wird ein pH-Wert von 5,0 eingestellt.

Herstellung der inhalativ applizierbaren Arzneimittelzubereitung:

Zur inhalativen Anwendung wird die Suspension mit 4,5 ml einer 1:1 Lösung Wasser/Ethanol (v/v) verdünnt, wobei die Verdünnungslösung 0,45 mg Benzalkoniumchlorid und 2,25 mg Na- EDTA enthält und mit HCl auf einen pH-Wert von 5,0 eingestellt ist.

Die Konzentration des Wirkstoffkonzentrats liegt um das ca. 300-fache über der Konzentration der zu applizierenden Lösung.

##### Beispiel 2

5 mg Formoterol (Teilchengröße: 5 µm) werden mit 0,015 ml einer 20Gew% wäßrigen NaCl-Lösung als Suspension zur Lagerung formuliert. Durch Fumarsäure wird ein pH-Wert von 5,0 eingestellt.

Herstellung der inhalativ applizierbaren Arzneimittelzubereitung:

Zur inhalativen Anwendung wird die Suspension mit 4,5 ml einer 1:1 Lösung Wasser/Ethanol (v/v) verdünnt, wobei die Verdünnungslösung 0,45 mg Benzalkoniumchlorid und 2,25 mg Na- EDTA enthält und mit HCl auf einen pH-Wert von 5,0 eingestellt ist.

Die Konzentration des Wirkstoffkonzentrats liegt um das ca. 300-fache über der Konzentration der zu applizierenden Lösung.

### Beispiel 3

In einer wäßrigen Lösung mit einem pH-Wert von 5,0, zersetzt sich Formoterol bei 40°C innerhalb von 3 Monaten zu 10%. In einer vergleichbaren Suspension kann nach 6 Monaten Lagerung bei 40°C keinerlei Zersetzung beobachtet werden.

Patentansprüche

1. Lagerfähiges treibmittel-freies Wirkstoffkonzentrat zur Herstellung einer treibmittel-freien Aerosolformulierung enthaltend Formoterol in Form seiner freien Base, eines seiner pharmakologisch verträglichen Salze oder eines seiner Additionsprodukte als Wirkstoff in einem pharmakologisch verträglichen Lösungs- oder Suspensionsmittel, wobei die Konzentration an Formoterol zwischen 75 mg/ml und 500 mg/ml liegt.
2. Wirkstoffkonzentrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration an Formoterol zwischen 100 mg/ml und 400 mg/ml liegt.
3. Wirkstoffkonzentrat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Konzentration an Formoterol zwischen 250 mg/ml und 350 mg/ml liegt.
4. Wirkstoffkonzentrat nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungs- oder Suspensionsmittel ein polare, bevorzugt eine protische Flüssigkeit ist.
5. Wirkstoffkonzentrat nach einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungs- oder Suspensionsmittel Wasser, eine wäßrige Salzlösung, bevorzugt eine Natriumchloridlösung, Ethanol oder ein Gemisch daraus ist.
6. Wirkstoffkonzentrat nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Formoterol gelöst ist.
7. Wirkstoffkonzentrat nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Formoterol in Wasser oder einer wäßrigen Salzlösung suspendiert ist.
8. Wirkstoffkonzentrat nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung eine oberflächenaktive Substanz,

wie z.B. Sorbitanester, bevorzugt Sorbitantrioleat, Ölsäure und / oder Lecithin enthält.

9. Wirkstoffkonzentrat nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffkonzentrat eine pharmakologisch verträgliche Säure, wie z.B. Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Ascorbinsäure, Zitronensäure, Apfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bersteinsäure, Essigsäure, Ameisensäure und / oder Propionsäure, bevorzugt Salzsäure und/oder Fumarsäure, enthält.
10. Wirkstoffkonzentrat nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert des Wirkstoffkonzentrats zwischen 2,0 und 7,0, bevorzugt zwischen 4,0 und 6,0 und insbesondere bevorzugt zwischen 4,5 und 5,5 liegt.
11. Wirkstoffkonzentrat nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoffkonzentrat ein Konservierungsmittel, Antioxidans und / oder einen Komplexbildner enthält.
12. Wirkstoffkonzentrat nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Formulierung einen oder mehrere weitere(n) inhalativ wirksame(n) Wirkstoff(e), bevorzugt aus der Gruppe Betamimetica, Anticholinergika, Antiallergika, Leukotrien-Antagonisten und/oder Steroide enthält.
13. Lagerfähiges Wirkstoffkonzentrat mit Formoterol als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, daß Formoterol als Suspension in Wasser in einer Konzentration zwischen 250 mg/ml und 350 mg/ml vorliegt und daß das Wirkstoffkonzentrat auf einen pH-Wert von 4,5 bis 5,5 eingestellt ist und gegebenenfalls ein pharmakologisch verträgliches Salz in einer Menge enthält, daß Formoterol zu weniger als 0,5 Gew.%, bevorzugt weniger als 0,1 Gew.% gelöst vorliegt.
14. Verwendung eines Formoterol-Wirkstoffkonzentrats gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 13 zur inhalativen Applikation, dadurch



gekennzeichnet, daß die Formulierung vor der Applikation mit einem treibgasfreien, pharmakologisch verträglichen Verdünnungsmittel so verdünnt wird, daß die Konzentration an Formoterol zwischen 0,9 und 1,5 mg/ml liegt.

15. Verwendung eines Formoterol-Wirkstoffkonzentrats nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Verdünnungsmittel Wasser, eine wäßrige Salzlösung, Ethanol oder ein Gemisch daraus ist.
16. Verwendung eines Formoterol-Wirkstoffkonzentrats gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Formoterol-Formulierung eine Formulierung gemäß Anspruch 13 ist und das Verdünnungsmittel ein Wasser-Ethanol-Gemisch ist, das ein Konservierungsmittel und Na-EDTA enthält und auf einen pH-Wert zwischen 4,5 und 5,5 eingestellt ist.
17. Lösungsformulierung zur inhalativen Therapie enthaltend ein Lösungsmittelgemisch aus Ethanol/Wasser, das auf einen pH-Wert von ca. 4,5 bis 5,5 eingestellt ist, gelöstes Formoterol in einer Konzentration von ca. 0,9 bis 1,5 mg/ml bezogen auf Formoterol, ein Konservierungsmittel in einer pharmakologisch verträglichen Menge und Na-EDTA in einer pharmakologisch verträglichen Menge.
18. Verwendung eines Formoterol-Wirkstoffkonzentrats gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung einer Formoterol-haltige Aerosolformulierung für die inhalative Anwendung.
19. Verwendung eines Formoterol-Wirkstoffkonzentrats nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 13 und 17 in Inhalatoren zur inhalativen Therapie.